

(19) 日本国特許庁 (J P) (12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号  
特許第3310000号  
(P 3 3 1 0 0 0 0)

(45) 発行日 平成14年 7 月 29 日 (2002. 7. 29)

(24) 登録日 平成14年 5 月 24 日 (2002. 5. 24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I
A61K 31/704		A61K 31/704
47/48		47/48
A61P 35/00		A61P 35/00

請求項の数 1 (全10頁)

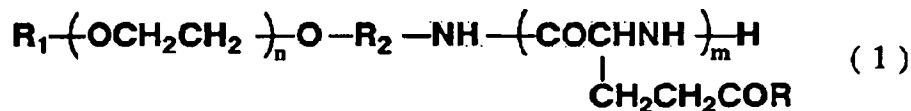
(21) 出願番号	特願平3-313805	(73) 特許権者	591265312 桜井 靖久 東京都杉並区永福 3-17-6
(22) 出願日	平成 3 年 10 月 31 日 (1991. 10. 31)	(73) 特許権者	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見 1 丁目 11 番 2 号
(65) 公開番号	特開平5-955	(72) 発明者	桜井 靖久 東京都杉並区永福 3-17-6
(43) 公開日	平成 5 年 1 月 8 日 (1993. 1. 8)	(72) 発明者	岡野 光夫 千葉県市川市国府台 6-12-12
審査請求日	平成10年 9 月 7 日 (1998. 9. 7)	(72) 発明者	片岡 一則 千葉県柏市大室1083-4、柏ビレジ141-9
(31) 優先権主張番号	特願平2-301572	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄 (外 3 名)
(32) 優先日	平成 2 年 11 月 7 日 (1990. 11. 7)	審査官	榊原 貴子
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水溶性高分子抗癌剤及び薬物担持用担体

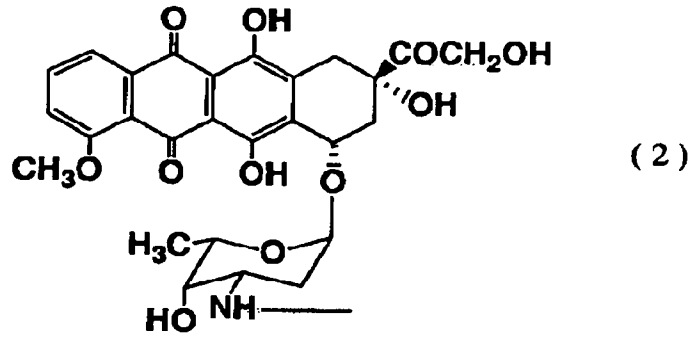
1  
(57) 【特許請求の範囲】  
【請求項 1】 一般式 (1)

2  
【化 1】



(式中、R<sub>1</sub> は低級アルキル基を表し、R<sub>2</sub> は結合基を表し、また R はそれぞれ独立して水酸基又は下記式

(2)  
【化 2】



を表し、Rの少なくとも1つは上記式(2)を表し、nは5~1,000、mは1~300の整数を示す)で表される水溶性高分子抗癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、親水性高分子構造部分と、側鎖に抗癌性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる水溶性高分子抗癌剤及び、薬物担持用担体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来の低分子の抗癌剤の多くは、その強烈な副作用のため投与量が制限され、十分な治療効果をあげることが困難である。また固形癌や薬剤耐性癌に対する有効な抗癌剤が無いこと等多くの治療上の問題点がある。

【0003】低分子抗癌剤を高分子に結合させることにより、抗癌剤の体内動態を改善し、副作用を抑える等、治療上の有用性を増す試みは幾つかなされている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、それらの試みに使用された高分子は単一成分からなるホモポリマーか不均一な共重合体であり、有用な高分子抗癌剤に利用できる高分子担体とはいえない。例えば、Makromol. Chem., Rapid Commun. 8, 431-435 (1987) に示されるポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体を担体とした場合は構造が単一ではない等、従来の共重合体の高分子担体には、その均一性が充分ではないという欠点がある。また多くの高分子担体は、薬効を上げるために抗癌

性物質(低分子抗癌剤)の結合量を多くすると、抗癌性物質が疎水性であるため高分子抗癌剤の水溶性が低下するという欠点がある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来の高分子抗癌剤の持つ欠点を解決するために鋭意検討した結果、親水性高分子構造部分と側鎖に抗癌性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる高分子抗癌剤は、親水性高分子構造部分を外側に、疎水性の抗癌性物質結合ポリグルタミン酸構造部分を内側にしたミセルを形成することで、抗癌性物質の結合量を多くしてもその水溶性は低下しないこと、化学構造的に均一性が良いこと等を見だし本発明を完成した。即ち、本発明は、

(1) 親水性高分子構造部分と、側鎖に抗癌性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる水溶性高分子抗癌剤、

(2) 抗癌性物質結合ポリグルタミン酸構造部分を内側に、親水性高分子構造部分を外側とするミセルを形成するものである上記(1)記載の水溶性高分子抗癌剤、

(3) 親水性高分子構造部分が、ポリエチレングリコール構造を有する上記(1)又は(2)記載の水溶性高分子抗癌剤、

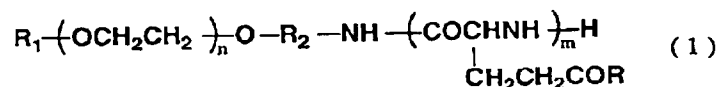
(4) 抗癌性物質がアドリマイシンである上記

(1)、(2)又は(3)記載の水溶性高分子抗癌剤、

(5) 下記式(1)で表される上記(1)記載の水溶性高分子抗癌剤、

【0006】

【化4】

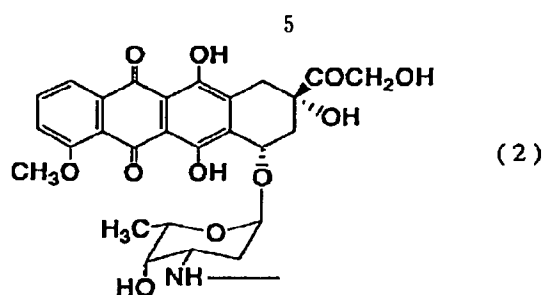


(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を表し、R<sub>2</sub>は結合基を表し、またRはそれぞれ独立して水酸基又は抗癌性物質の残基を表し、nは5~1,000、mは1~300の整数を示すが、Rの少なくとも1つは抗癌性物質の残基を表すものとする。)

(6) 抗癌性物質の残基が、

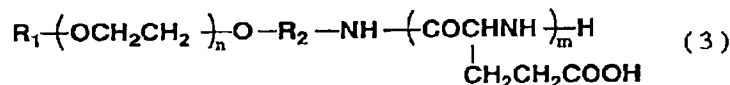
【0007】

【化5】



である上記 (5) 記載の水溶性高分子抗癌剤、

(7)  $R_1$  がメチル基である上記 (5) 又は (6) 記載 10 【化 6】



(式中、 $R_1$  は低級アルキル基を表し、 $R_2$  は結合基を表し、 $n$  は 5 ~ 1, 0 0 0、 $m$  は 1 ~ 3 0 0 の整数を示す。)

(11)  $R_1$  がメチル基である上記 (10) 記載の薬物担持用担体、

(12)  $R_1$  が炭素数 2 ~ 4 のアルキレン基である上記 (10) 又は (11) 記載の薬物担持用担体、  
20 に関する。

【0009】本発明における親水性高分子構造部分の構造としては、例えばポリエチレングリコール、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリアミノ酸、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キトサン等の構造が挙げられるが、親水性高分子構造であれば特に限定されない。特に好ましい構造は、ポリエチレングリコール構造である。

【0010】ポリグルタミン酸構造部分に結合させる抗癌性物質としては、アドリマイシン、ダウノマイシン、  
30 ピノルビン、メトトレキサート、マイトマイシン C、エトポシド、シスプラチン等の抗癌性物質及びその誘導体が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0011】上記式 (1) 及び式 (3) において、 $R_1$  は、本発明の水溶性高分子抗癌剤の水溶性を損なわない限り (好ましくは、更にミセル形成能を損なわない限り)、特に限定されず、親水性高分子構造部分の末端にポリグルタミン酸構造部分を形成させる際、親水性高分子構造部分を構成することになる化合物の末端を該形成に  
40 適した構造に変換させるために使用した方法及び化合物に対応した構造をとり、例えばエチレン基 ( $-CH_2-CH_2-$ )、プロピレン基 ( $-CH(CH_3)-CH_2-$ )、トリメチレン基 ( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ )、ブチレン基 ( $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ) 等の炭素数 2 ~ 8、好ましくは炭素数 2 ~ 4 のアルキレン基等が挙げられるが特に限定されない。

【0012】本発明の水溶性高分子抗癌剤は、水溶性である限りその分子量は特に限定されないが、好ましくは 50

の水溶性高分子抗癌剤、

(8)  $R_1$  が炭素数 2 ~ 4 のアルキレン基である上記

(5)、(6) 又は (7) 記載の水溶性高分子抗癌剤、

(9) 親水性高分子構造部分と、ポリグルタミン酸構造部分とを有するブロック共重合体からなる薬物担持用担体、

(10) 下記式 (3) で表される上記 (9) 記載の薬物担持用担体、

【0008】

1, 0 0 0 ~ 1 0 0, 0 0 0、特に好ましくは 5, 0 0 0 ~ 5 0, 0 0 0 である。

【0013】本発明の水溶性高分子抗癌剤中の、親水性高分子構造部分と側鎖に抗癌性物質を結合せしめたポリグルタミン酸構造部分の割合は本発明の高分子抗癌剤の水溶性が保たれる限り特に限定されないが、好ましくは 1 : 0. 1 ~ 1 0 (重量比)、特に好ましくは 1 : 0. 2 ~ 5 (重量比) である。前記式 (1) の水溶性高分子抗癌剤及び式 (3) の薬物担持用担体において、 $R_1$  はメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の低級アルキル基を表すが、好ましいものはメチル基である。また、 $n$  は 5 ~ 1, 0 0 0 であるが、好ましくは 1 5 ~ 2 5 0 であり、 $m$  は 1 ~ 3 0 0 であるが、好ましくは 1 0 ~ 1 0 0 である。

【0014】本発明において、ポリグルタミン酸構造の側鎖に結合させる抗癌性物質の量は特に限定されず、任意の結合量とすることが可能であるが、本発明の水溶性高分子抗癌剤中に含まれる上記側鎖に結合した抗癌性物質の量は、通常 3 ~ 8 0 重量% であり、好ましくは 5 ~ 6 0 重量% である。しかしながら、本発明の高分子抗癌剤の水溶性が損なわれない限り、可能な限り多く結合させることになら問題はない。

【0015】本発明の水溶性高分子抗癌剤及び薬物担持用担体は種々の方法により製造することができる。例えば、親水性高分子構造部分を構成することになる化合物 (例えば、ポリエチレングリコール、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリアミノ酸、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キトサンあるいはこれらの誘導体) もしくはその末端を変性したものにグルタミン酸誘導体を重合反応させ保護基を含む場合はその後保護基を除去するか、又は親水性高分子構造部分を構成することになる化合物もしくはその末端を変性したものとポリグルタミン酸もしくはグルタミン酸誘導体のポリマーを反応させ、保護基を含む場合は保護基を除去すること等により薬物担持用担体得られる。

【0016】親水性高分子構造部分を構成することにな

る化合物の末端の変性は公知の方法によって行うことができ、例えば、水酸基をアミノ基に変換する方法としてエチレンイミン等を反応させる方法、アクリロニトリルやメタクリロニトリル等にマイケル付加後ニトリル基を還元しアミノ基に変換する方法、水酸基をハロゲン基に置換した後エタノールアミン等のアルコールアミンを反応する方法、水酸基を直接ニトリル基に変換後還元しアミノ基に変換する方法等で行うことができる。

【0017】また、保護基を除去する方法は、アルカリによる方法、酸による方法及び還元による方法が可能であり、公知の方法により行うことができる。なお、酸による方法及び還元による方法では光学活性体の共重合体が得られる。

【0018】この薬物担持用担体に、前記側鎖に結合させる抗癌性物質を反応させることにより本発明の水溶性高分子抗癌剤が得られる。この反応は、ペプチド結合生成法として知られる公知の常法に準じて行うことができる。例えば、酸塩化物法、酸無水物法、カップリング法等が使用できるが、縮合剤を使用するカップリング法が望ましい。ここで使用する縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシキノリン(EEDQ)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等が使用できる。この際、N-ヒドロキシサクシニイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド(HONB)等中間体として活性エ

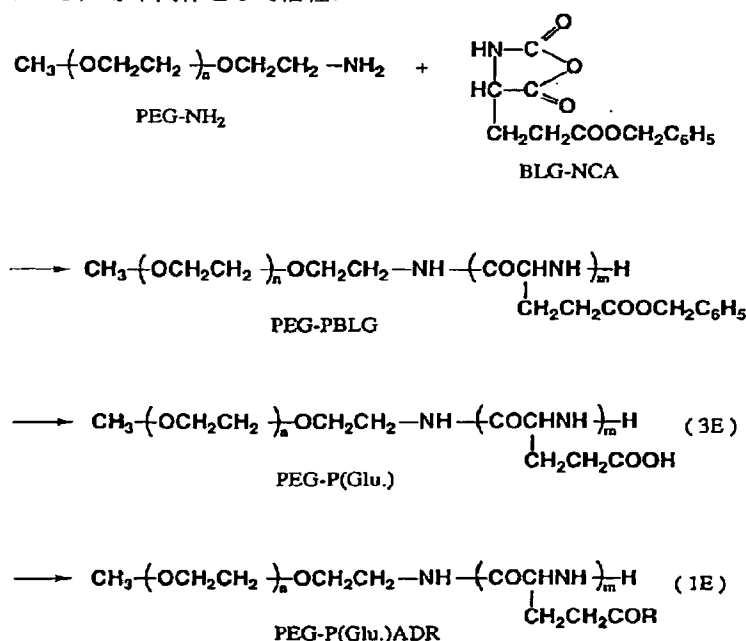
ステル構造をとることにより反応を早めさせる物質を共存させてもよい。

【0019】以下に、ポリエチレングリコール誘導体由来の親水性高分子構造部分とポリグルタミン酸構造部分とからなるブロック共重合体で、アドリアマイシンをポリグルタミン酸の側鎖に結合させた高分子抗癌剤の場合を例にとり、本発明をさらに詳細に説明する。

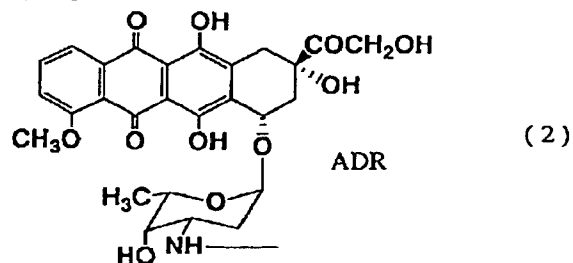
【0020】この水溶性高分子抗癌剤の合成は、以下の反応式に示すごとく行うことができる。即ち、 $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート-N-カルボン酸無水物(BLG-NCA)を、片末端にメトキシ基等のアルコキシ基を有し、他の片末端に1級アミノ基を有するポリエチレングリコール(好ましくは分子量250~20,000)を開始剤として、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン等の溶媒中で開環重合させ、ポリエチレングリコール-ポリ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート)ブロック共重合体(PEG-PBLG)を得、次いでこのPEG-PBLGのベンジルエステルを加水分解して本発明の薬物担持用担体であるポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体(PEG-P(Glu.))を得る。このPEG-P(Glu.)に抗癌性物質のアドリアマイシン塩酸塩とEDC, DCC等の縮合剤を加え、溶媒中で反応させることにより、アドリアマイシンの1級アミノ基とポリグルタミン酸の側鎖カルボキシル基とをアミド結合で結合させ、水溶性高分子抗癌剤(PEG-P(Glu.)ADR)を得る。

【0021】

【化7】



(式中、Rは水酸基あるいは  
【0022】  
【化8】



を表し、nは5～1,000、mは1～300の整数を示すが、Rの少なくとも1つは、前記式(2)を表すものとする。)ポリグルタミン酸(P(Glu.))部分の分子量は、好ましくは129から50,000まで可変であり、また、アドリアマイシンの置換率(ポリグルタミン酸部分のカルボキシル基の数のうちのアドリアマイシンが結合したカルボキシル基の割合)は例えば0.3～100%まで可能である。また、アドリアマイシンの薬物担持用担体への結合率(反応器に仕込んだアドリアマイシンのうち反応したアドリアマイシンの割合)は、ポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体を用いた場合の33.3%に比べ95%以上と著しく改良され(実施例1)、高価なアドリアマイシンの損失なしに本発明の水溶性高分子抗癌剤を調製することができる。

【0023】本発明の水溶性高分子抗癌剤は、高いアドリアマイシン置換率にもかかわらず良好な水溶性を有しており、凍結乾燥したり濃縮してもその水溶性は保たれている。

【0024】本発明の水溶性高分子抗癌剤の抗癌活性は、表1に示すように元のアドリアマイシン自体よりも高いものである。又、アドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体に比べ低い投与量で高い抗癌活性を示す。しかもその高い抗癌活性はアドリアマイシンよりも少ない副作用の範囲で達成される。本発明の水溶性高分子抗癌剤は、一般的に使用される種々の剤型、例えば固形剤、軟膏、液剤等の形で使用しうが、通常注射剤として使用され、その投与量は、1週間当り1～3回投与で、総量100～1,000mg/m<sup>2</sup>/週程度である。

【0025】

【実施例】次に実施例、参考例、比較例により本発明を具体的に説明する。

【0026】実施例1

γ-ベンジル-L-グルタメート-N-カルボン酸無水物(BLG-NCA)5.0gをN,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)10ml、クロロホルム45mlに溶解した。片末端メトキシ基、片末端アミノ基のポリエチレングリコール(分子量5,100)をクロロホルム4

5mlに溶解し、その溶液をBLG-NCA溶液に加えた。室温で70時間反応させた後に、反応混合液をイソプロピルエーテル2リットルに滴下した。沈殿したポリマーを濾過で回収し、イソプロピルエーテルで洗浄した後に真空乾燥してポリエチレングリコール-ポリ(γ-ベンジル-L-グルタメート)ブロック共重合体(PEG-PBLG)8.97g(収率98.0%)を得た。

【0027】PEG-PBLG3.5gを1N水酸化ナトリウムに懸濁しながら室温でベンジルエステルを加水分解した。コポリマーが溶解した後、酢酸でpHを酸性とし、透析膜(分画分子量=1,000)を用いて水中で透析した。膜内の溶液を凍結乾燥してポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体(PEG-P(Glu.))1.95g(収率63%)を得た。得られた薬物担持用担体であるPEG-P(Glu.)は前記式(3)の構造を有し、R<sub>1</sub>はメチル基、R<sub>2</sub>はエチレン基、n=116、m=42である。

【0028】このPEG-P(Glu.)810mgを水に溶解した。アドリアマイシン塩酸塩300mgをDMFに溶解し、トリエチルアミン113μlを加えアドリアマイシンを遊離させた後、PEG-P(Glu.)水溶液を加えた。この混合溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)187μlを加えて、0℃で4時間反応させた。反応混合液を透析膜(分画分子量=1,000)を用いて0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.5)中で3時間透析した。透析後、ADVANTEC UK-10(分画分子量=10,000)の限外濾過膜で限外濾過して、未反応のアドリアマイシンやその他の低分子物質を除いた。その後、膜上の溶液を凍結乾燥しアドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸(PEG-P(Glu.))ADR1.05gを得た。

【0029】得られた水溶性高分子抗癌剤であるPEG-P(Glu.))ADRは前記式(1)の構造を有し、R<sub>1</sub>はメチル基、R<sub>2</sub>はエチレン基、n=116、m=42でRの一部は水酸基で残りは前記残基(2)であり、PEG-P(Glu.))ADR中のアドリアマイシンの含有率は、PEG-P(Glu.))ADRの全重量に対して26.0重量%であり、アドリアマイシンの結合率(使用した原料アドリアマイシン中の結合したアドリアマイシンの割合)は99.8%であった(紫外分光光度計で485nmの吸収より)。本ブロック共重合体を使用した場合、公知のポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体(Makromol. Chem. Rapid Commun. 8, 431-435(1987))を担体として使用した場合の結合率33.3%に比べ大幅な改良が可能となった。

【0030】また、本方法でアドリアマイシンの仕込み量を600mg及び150mgに変えることによりアドリアマイシン結合量(含有率)がPEG-P(Glu.))A

DRの全量に対し、40.1重量%及び14.5重量%のものを作成した。アドリアマイシン結合量の多いものも良好な水溶性を示した。

#### 【0031】実施例2

実施例1で合成した水溶性高分子抗癌剤PEG-P (Glu.) ADRのミセル径を、レーザー光散乱法により測定した。PEG-P (Glu.) ADR (PEGの分子量5,100、P (Glu.) の分子量5,360、アドリアマイシンの結合量26重量%) の水中でのミセル径は、50nmであった。またこの試料を2分間超音波

処理した場合、元のピークはほとんど1nmと低分子側に移動することより、本水溶性高分子抗癌剤が水系溶媒中でミセルを形成することが判る。

#### 【0032】参考例1

CDF1メスのマウスの背側部皮下にマウス大腸癌Colon26細胞を移植し、腫瘍の体積が100mm<sup>3</sup>前後に達した時点から実施例1で得たPEG-P (Glu.) ADR (ADR結合量14.5重量%のもの) 又はアドリアマイシン塩酸塩 (ADR) を4日間隔1回、計3回静脈内に投与し、進行癌に対する効果を検討した。各薬剤は生理食塩水に用時溶解して用いた。なお、PEG-P (Glu.) ADRはアドリアマイシン塩酸塩に換算した投与量を用いた。薬剤の抗腫瘍効果は、コントロールに対する各群のメディアン生存日数の比T/C (%) と腫瘍増殖曲線から判定した。結果を表1と図1に示す。

【0033】

【表1】

表1 マウス大腸癌Colon26に対する抗癌活性

サ   ン   プ   ル	投与量 (mg/kg)	平均生存日数	T/C (%)
PEG-P (Glu.) ADR	25	45.5	92
PEG-P (Glu.) ADR	50	57.5	117
PEG-P (Glu.) ADR	100	60.1	122
ADR	2.5	37.5	76
ADR	5.0	35.5	72
ADR	7.5	56.5	115

#### 60日までの結果

無処置群の平均生存日数は、49.3日

図1から明らかなように、アドリアマイシン塩酸塩 (ADR) を投与した場合、移植した腫瘍の増殖抑制効果は認められるが腫瘍の縮小はほとんど認められないのに対し、本発明の水溶性高分子抗癌剤を100mg/kg/day (1回当り) 投与した場合、投与30日後には5匹中5匹で移植した腫瘍が消失した。また、後述の比較例1との比較から明らかなように、アドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸 (PEG-P (Asp.) ADR) に比べ、本発明の水溶性高分子抗癌剤の場合は、半分の投与量で同様な効果が得られる。

#### 【0034】比較例1

Makromol. Chem. Rapid Commun. 8, 431-435 (1987) と同様にして、アドリアマイシン結合ポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸 (PEG-P (Asp.) ADR) を得、これを用いて参考例1と同様な方法でPEG-P (Asp.) ADRの抗腫瘍効果を検討した。結果を表2と図2に示した。

【0035】

【表2】

表2 マウス大腸癌Colon26に対する抗癌活性

サ ン プ ル	投与量 (mg/kg)	平均生存日数	T/C (%)
PEG-P (A s p. ) ADR	50	36.0	106
PEG-P (A s p. ) ADR	100	54.0	159
PEG-P (A s p. ) ADR	200	60.1	177
ADR	5.0	45.0	132
ADR	7.5	49.0	144
ADR	10.0	56.5	166

## 60日までの結果

無処置群の平均生存日数は、34.0日

PEG-P (A s p. ) ADRを用いた場合、200mg/kg/day (1回当り)の投与量で、投与30日後には6匹中5匹で移植した腫瘍が消失した。

## 【0036】

【発明の効果】本発明の水溶性高分子抗癌剤は、構造的に均一性が良く、抗癌性物質の結合量を多くしても良好な水溶性を有している。しかも遊離の抗癌性物質に比較して低い毒性の範囲で高い抗腫瘍効果を示すことより、本発明により極めて有用な医薬を提供できるものである。

## 【図面の簡単な説明】

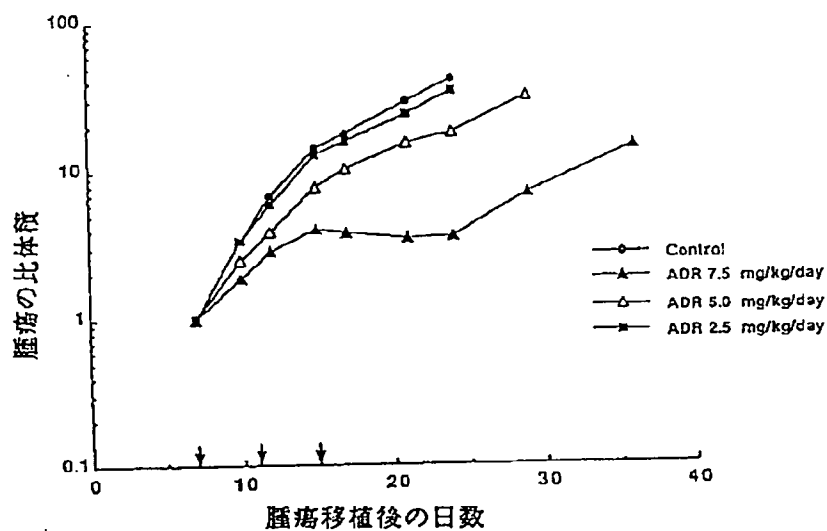
【図1】アドリアマイシン塩酸塩又はPEG-P (G l u. ) ADRを投与した場合のマウス大腸癌Colon26の腫瘍増殖曲線。

【図2】アドリアマイシン塩酸塩又はPEG-P (A s p. ) ADRを投与した場合のマウス大腸癌Colon26の腫瘍増殖曲線。

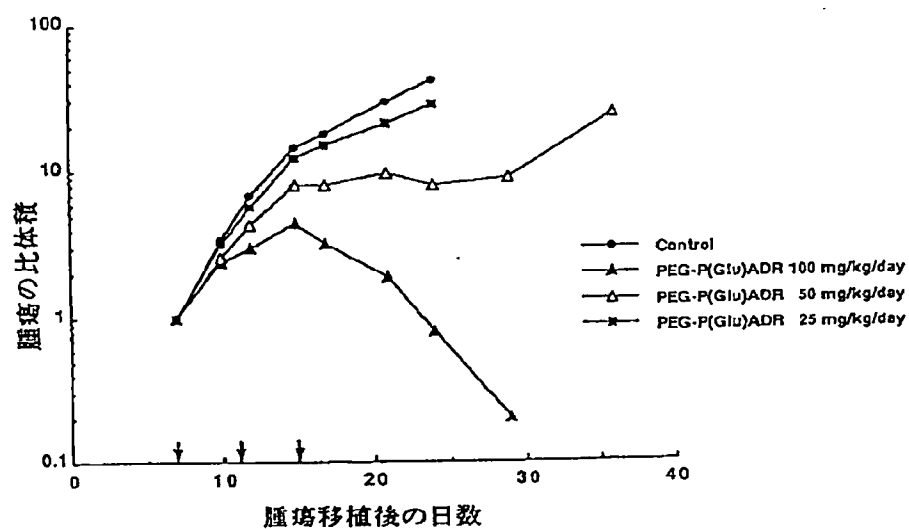
【図1】

図1

## 1-1. アドリアマイシン塩酸塩投与の場合



## 1-2. PEG-P(Glu.)ADR投与の場合

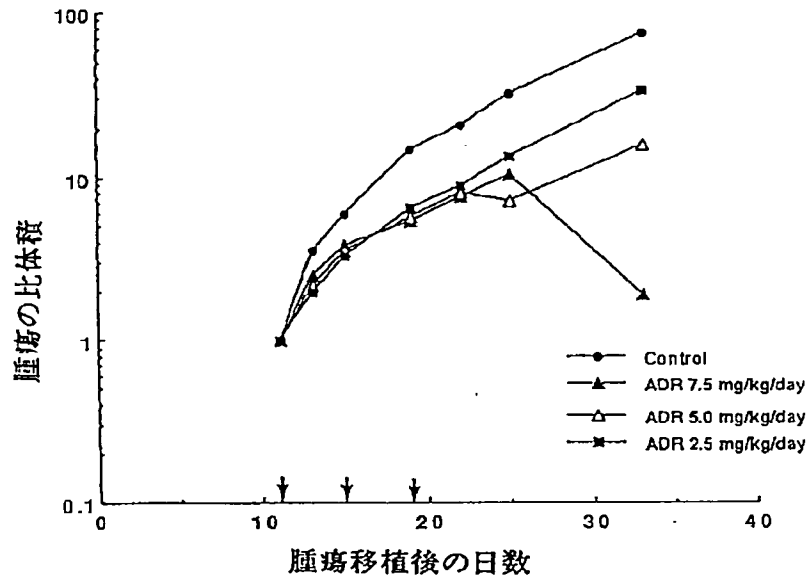




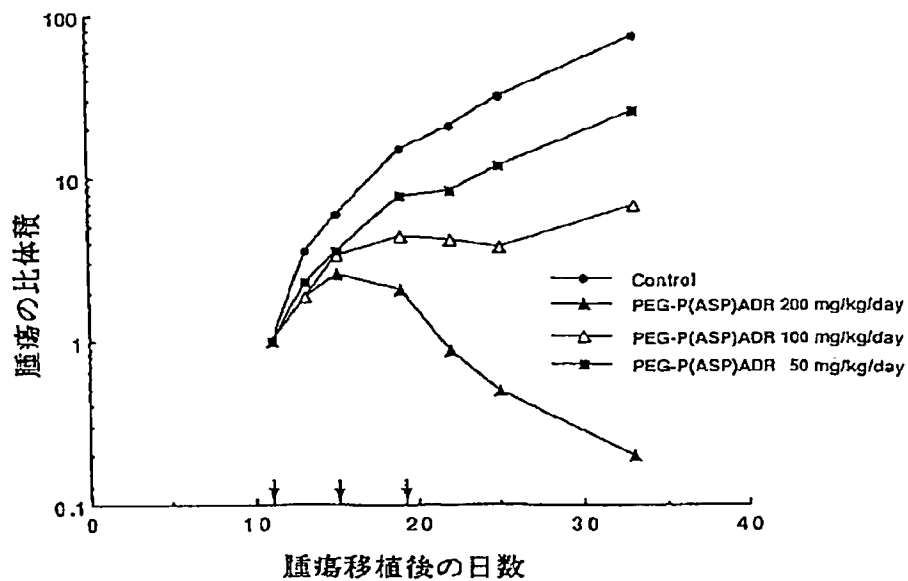
【図2】

図2

## 2-1. アドリアマイシン塩酸塩投与の場合



## 2-2. PEG-P(Asp.)ADR投与の場合



フロントページの続き

(72)発明者 山田 則子  
東京都板橋区前野町6-10 前野町ハイ  
ツ1-601

(72)発明者 井上 祥平  
東京都豊島区千早4-18-5-206

(72)発明者 横山 昌幸  
千葉県松戸市新松戸3-170、MBSハ  
イツB-201  
(72)発明者 ▲勢▼藤 隆  
群馬県前橋市下川町45-3  
(72)発明者 山田 好美  
群馬県多野郡新町1393-2  
(72)発明者 浴本 久雄  
東京都北区志茂2-11-1-803

(72)発明者 柴崎 千恵子  
東京都北区東十条6-5-19-203  
(56)参考文献 特開 平2-300133 (JP, A)  
特開 平5-117385 (JP, A)  
特開 平5-124969 (JP, A)  
特開 平3-287545 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
A61K 31/33 - 33/44  
A61K 47/00 - 47/48  
CA (STN)